

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/90053 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 271/28,  
A61K 31/325, A61P 5/1642113 Wuppertal (DE). FAESTE, Christiane [DE/DE];  
Zwirnerweg 15, 42781 Haan (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05142

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. Mai 2001 (07.05.2001)(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 24 939.6 19. Mai 2000 (19.05.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Hel-  
mut [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).  
SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115  
Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE];  
Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE). BISCHOFF,  
Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE).  
SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Graf-Adolf-Str. 36,  
42119 Wuppertal (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE];  
Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE). WOLTERING,  
Michael [DE/DE]; Falkenberg 151, 42113 Wuppertal  
(DE). KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am Acker 23,(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/90053 A1

(54) Title: DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: DIPHENYLMETHANDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to novel diphenylmethane derivatives, a method for production thereof and use thereof as a  
medicament, in particular for the indications of arteriosclerosis, and hypercholesterolaemia.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Diphenylmethanderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwen-  
dung in Arzneimitteln, insbesondere für die Indikationen Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.

### Diphenylmethanderivate

Die Erfindung betrifft neue Diphenylmethanderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung  
5 sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere für die Indikationen Arterio-  
sklerose und Hypercholesterolämie.

In der europäischen Anmeldung 580 550 A werden Oxamsäurederivate beschrieben,  
die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. In dieser Anmeldung  
10 wird ein in-vitro-Test beschrieben, der auf der Bindung an Thyroid-Hormon-  
Zellrezeptoren (sogenannte T<sub>3</sub>-Nuklear-Rezeptoren) aufbaut. Für einige der dort  
beschriebenen Verbindungen werden IC-50-Werte von 0,2 nM und 0,1 nM bei dem  
L-Triiodothyronine (LT<sub>3</sub>)-Nuklear-Rezeptor-Test angegeben. Als pharmakologische  
Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-  
15 Cholesterol hervorgehoben. Cholesterolsenkende Wirkungen werden auch in der  
europäischen Anmeldung EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether  
mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

Tripp et al. in J. Med. Chem. 1973, 16(1), 60-64 beschreiben die Synthese von  
20 Methylen- und Carbonyl-verbrückten Analoga des Iodthyronins. Sie stellten fest,  
dass deren thyromimetische Aktivität geringer war, als die der entsprechenden O-  
oder S-verbrückten Verbindungen.

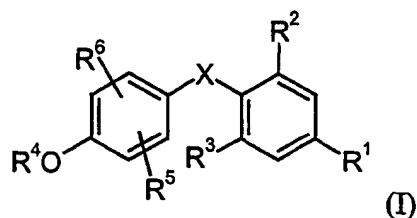
Auch Psychoyos et al. in Endocrinology 1973, 92(1), 243-250 untersuchten die  
25 thyromimetische Aktivität von Methylen-verbrückten Thyroidhormon-Analoga. Sie  
kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Methylen-verbrückten Verbindungen im  
Vergleich zu den O-verbrückten Verbindungen weniger potent waren.

WO 98/57919 offenbart selektive Thyroidhormon-Agonisten mit Diphenylmethan-  
30 Grundstruktur und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

WO 99/26966 beschreibt neue Methoden für das Design von Liganden, die an bestimmte Rezeptoren (sog. „*nuclear receptors*“) binden. Insbesondere wird beschrieben, dass Moleküle, die sich zur Modulation des Thyroidrezeptors eignen, bestimmten dreidimensionalen Anforderungen genügen müssen.

5

Die Erfindung betrifft Diphenylmethanderivate der allgemeinen Formel (I)



worin

10

X           CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

R<sup>1</sup>           für eine Gruppe der Formel

15                           -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[C(O)]<sub>m</sub>-R<sup>7</sup>

steht,

worin

20

A       CH<sub>2</sub>, S, C(O) oder NR<sup>8</sup> bedeutet,

n       für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

25

m       für die Zahl 1 oder 2 steht,

wobei für den Fall, dass  $R^2$  und  $R^3$  Halogen bedeuten, m für die Zahl 2 steht,

5  $R^7$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  oder  $-OR^{11}$  steht,

worin

10  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeuten,

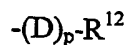
15  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Vinyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $CH_2F$  stehen,

$R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

$R^5$  für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy steht,

20

$R^6$  für einen Rest der Formel



25

steht,

worin

D für eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} R^{13} \\ | \\ -C-R^{14} \\ | \end{array}$  steht,

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder  
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen,  
Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder einen  
Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  bedeuten,

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl be-  
deuten,

$p$  für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

$R^{12}$  für Wasserstoff,  $OR^{17}$ ,  $NR^{18}R^{19}$ ,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cyclo-  
alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu  
drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe  
S, O und/oder N steht,

wobei

die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen  
gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch  
Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano,  
Nitro, Amino,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_8)$ -  
Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{20}$ ,  $-C(O)-O-R^{21}$ ,  $-C(O)-NR^{22}R^{23}$  oder  
 $-NH-C(O)-O-R^{24}$  substituiert sein können,

und

worin

5  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Phenyl, einen  
10 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N substituiert sein können,

15 und deren Salze.

Als Heterocyclen in der Definition von  $R^{12}$  und  $R^{17}$  bis  $R^{24}$  seien vorzugsweise genannt:

20 Ein 5- bis 8-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl,  
25 Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl, Furan-2-yl, Furan-3-yl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

30

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

10 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung insbesondere für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl.

30 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Ethanolamin, Di- bzw.



Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

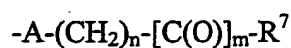
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 worin

X CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel

15



steht,

20

worin

A CH<sub>2</sub>, C(O) oder NR<sup>8</sup> bedeutet,

n für die Zahl 0, 1, oder 2 steht,

25

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

wobei für den Fall, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Halogen bedeuten oder A für CH<sub>2</sub> steht, m für die Zahl 2 steht, und

30

für den Fall, dass A für NH und m für die Zahl 1 steht, n ungleich der Zahl 1 ist,

$R^7$  für einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  oder  $-OR^{11}$  steht,

worin

5

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeuten,

10  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclopropyl, Vinyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $CH_2F$  stehen,

$R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Acyl bedeutet,

15  $R^5$  für Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy steht,

$R^6$  für einen Rest der Formel

20

$-(D)_p-R^{12}$

steht,

worin

25

D für eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} R^{13} \\ | \\ -C-R^{14} \\ | \end{array}$  steht,

worin

- 10 -

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, bedeuten,

5 p für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

10  $R^{12}$  für Wasserstoff,  $OR^{17}$ ,  $NR^{18}R^{19}$ ,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht,

15 wobei

die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{20}$ ,  $-C(O)-O-R^{21}$ ,  $-C(O)-NR^{22}R^{23}$  oder  $-NH-C(O)-O-R^{24}$  substituiert sein können,

20 und

25

worin

30  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino,

5 Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Phenyl, einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N substituiert sein können.  
und deren Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

X CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

15 R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel -NH-C(O)-C(O)-OR<sup>11</sup> steht,

worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

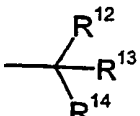
20 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>F stehen,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet,

25 R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

R<sup>6</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht oder für einen Rest der

30 Formel  steht,

worin

5  $R^{12}$  für Phenyl, Pyrimidinyl, Pyridyl oder 3(2*H*)-Pyridazinonyl, die jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert sein können, oder für einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> steht,

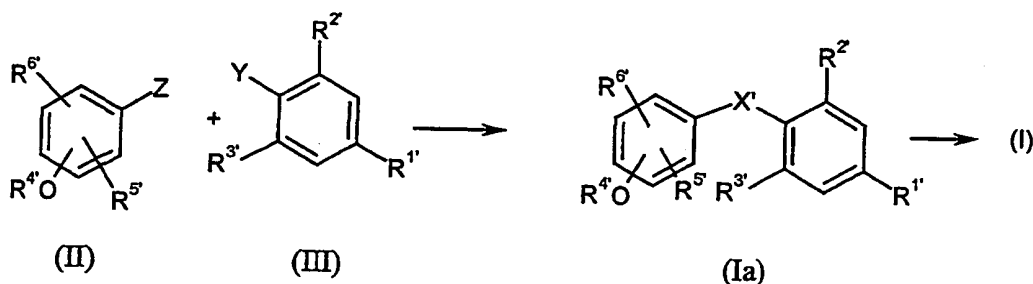
worin

10  $R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, das durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, oder durch Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach durch  
15 Hydroxy, Halogen, Trifluor-methyl, Methoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl substituiert sind, substituiert sein kann,

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder gleich oder  
20 verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, bedeuten, und deren Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in denen  $R^2$  und  $R^3$  für Methyl stehen.  
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in denen  $R^5$  für Wasserstoff stehen.  
25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in denen  $R^4$  für Methyl oder Wasserstoff stehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)  
30



5 wobei die Substituenten  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die oben für  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^6$  angegebene Bedeutung haben und

Z und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. Z ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

10

$\text{X}'$  die für X angegebene Bedeutung hat oder für  $\text{>CHOH}$  steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (Ia),  
 15 in denen  $\text{X}' = -\text{CH}(\text{OH})-$  bedeutet, oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

20

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen Z bzw. Y seien genannt: Formyl,  $\text{CH}_2\text{Hal}$  (Hal = Halogen, insbesondere Cl, Br oder I),  $\text{CH}_2\text{OTosyl}$ , Li, MgHal, Cu-, Pd-, Sn- oder Bor-Derivate.

25

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Phenol-Derivate der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vergleiche z.B. Chemistry & Biology 1998, 5, 299-306, J. Org. Chem. 1956, 21, 1458)

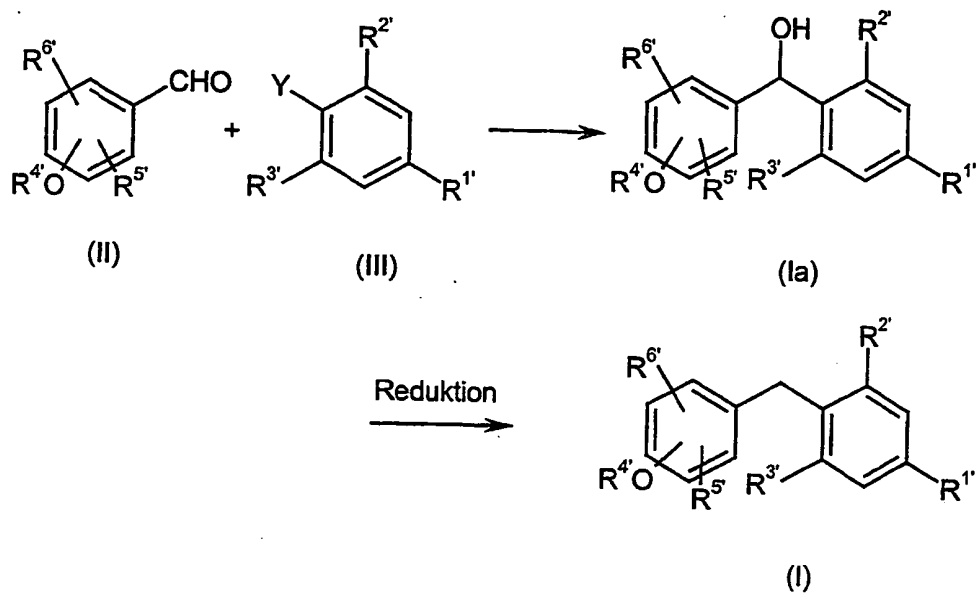
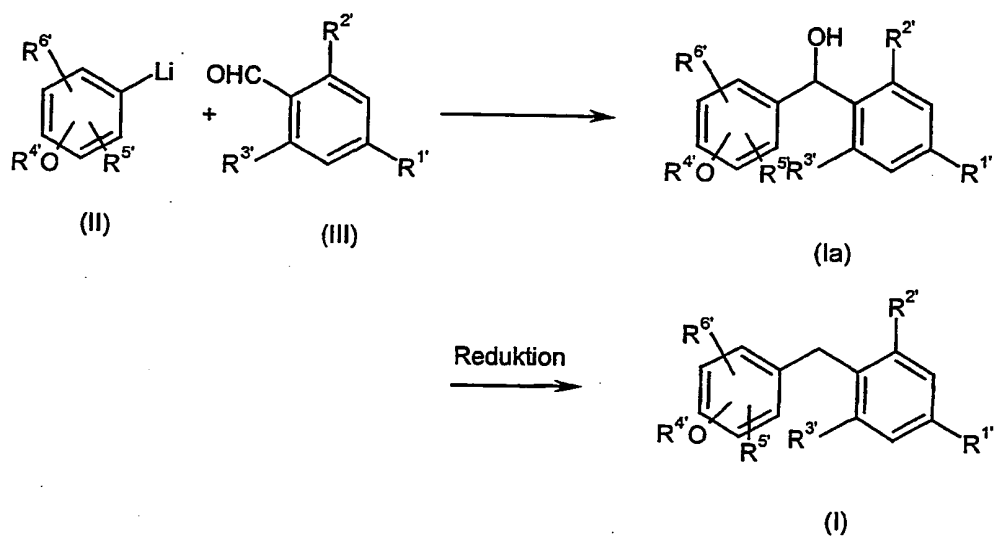
Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vergleiche z.B. J. Med. Chem. 1997, 40, 3542-3550 sowie die oben für die Phenol-Derivate der Formel (II) angegebenen Literaturstellen).

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis 200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und 150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether etc.

Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und (III) auch Zwischenprodukte der Formel (Ia) entstehen, in denen X' für eine CHOH-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu der entsprechenden Methylengruppe reduziert werden kann

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Verfahrensvariante (A)5 Verfahrensvariante (B)

10 Je nach Bedeutung der Substituenten  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ , und  $R^{6'}$  kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren. Auch kann es erforderlich sein, bestimmte Substituenten



intermediär mit üblichen Schutzgruppen zu schützen und sie auf einer späteren Stufe durch Abspaltung der Schutzgruppe wieder freizusetzen.

5 Unter Schutzgruppen werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

10

Die bei der Umsetzung von (II) und (III) auftretenden Vorstufen bzw. Zwischenprodukte der Formel (Ia), in denen X' für  $-\text{CH}(\text{OH})-$  steht, sind ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung. Sie besitzen wesentliche Strukturmerkmale der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) und ihrer Prodrugs und erfüllen somit als neue Zwischenprodukte alle Patentierungsvoraussetzungen.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

20

25

30

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

5 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums einsetzen.

10 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbe-  
15 sondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Ihre Wirksamkeit lässt sich z.B. in-vitro durch den folgenden T 3 Promoter Assay-Zelltest prüfen:

20 Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2 Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon - regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE) das aus zwei invertierten Palindromen von je  
25 12 Bp und einem 8Bp Spacer besteht.

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine, Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren, Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 %  
30 CO<sub>2</sub>-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und

Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC<sub>50</sub>-Werte jeder Verbindung werden berechnet (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1**

Beispiel	EC <sub>50</sub> [nM]
2	0,14
4	0,23
5	4,3

10

Auch in dem in folgenden beschriebenen in-vivo Test zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

15

Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Serumcholesterin bei Mäusen senken.

20

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit

25

einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber sie erhalten nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz.

5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins  
10 erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianten auf Homogenität.

25 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

30 Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intra-

muskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanen Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

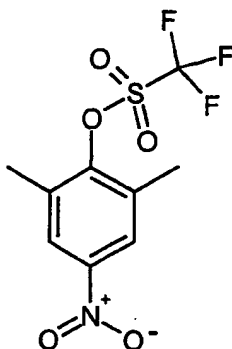
5 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, 10 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Fibrate, Niacin und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

15

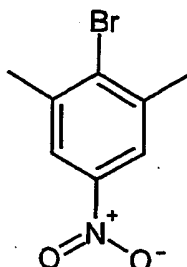
**Ausführungsbeispiele** (Ausgangsverbindungen)**Beispiel I****2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl trifluormethansulfonat**

5



- 10 Eine Lösung von 150 g (0.9 mol) Dimethylnitrophenol in 700 ml Dichlormethan wird auf -15°C gekühlt. 181 ml Pyridin werden zugegeben. 308.8 g (1.09 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden nun tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h so zudosiert, dass die Reaktionstemperatur -5°C nicht übersteigt. Bei einer Temperatur von -5°C werden dann 150 ml Wasser zugesetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit 3-5°C kalter HCl (1 molar ca. 300 ml ) und kaltem Wasser (2 mal) nacheinander ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und
- 15 der Rückstand mit Petrolether verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Durch Kühlen der Mutterlauge erhält man eine weitere Fraktion. Ausbeute: 232 g (85 %)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.50, s, 6H; 8.04, s, 2H.

**Beispiel II****2-Brom-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol**

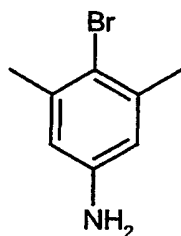
5

10.7 g (35.8 mmol) 2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel I) und 4.84 (55.8 mmol) LiBr werden bei 120°C in 120 ml N-Methylpyrrolidinoin 41 h gerührt. (Lösungsmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:4). Nach dem Abkühlen wird langsam mit 80 ml Wasser versetzt und 1h unter Eisbadkühlung gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, und mit 200 ml Petrolether verrührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 7.23 g (85 %) Feststoff.

10

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ): 2.52, s, 6H; 8.02, s, 2H.

15

**Beispiel III****4-Brom-3,5-dimethylanilin**

20

153 g Zinndichloriddihydrat (678 mmol) werden zu 1.7 l konz. HCl gegeben und auf ca. 50°C erhitzt. Man gibt 26 g (113 mmol) 2-Brom-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Beispiel II) zu. Die Suspension wird 20 min auf ca. 70°C erhitzt. Anschließend läßt man langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Der ausgefallene weiße Feststoff wird ab-



- 24 -

filtriert und mit kaltem Aceton nachgewaschen. Das erhaltene Hydrochlorid wird in 1 N NaOH aufgenommen, kurz ausgerührt und mit Ethylacetat 5 mal extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

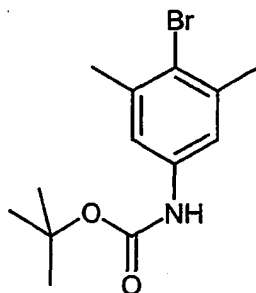
5

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ): 2.19, s, 6H; 5.21, s, breit, 2H; 6.39, s, 2H

#### **Beispiel IV**

tert-Butyl 4-brom-3,5-dimethylphenylcarbamate

10



15

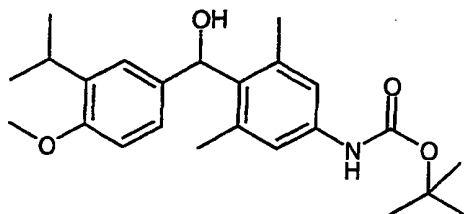
4 g (14.9 mmol) 4-Brom-3,5-dimethylanilin (Beispiel III) und 4.2 g (19.4 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester werden in 150 ml THF 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen und die Lösung nacheinander mit 10 %iger Zitronensäurelösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 4.3 g (95 %) tert-Butyl 4-brom-3,5-dimethylphenylcarbamate.

20

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.47, s, 9H; 2.28, s, 6H; 7.29, s, 2H; 9.39, s, 1H.

**Beispiel V**

tert-Butyl 4-[hydroxy(4-methoxy-3-isopropylphenyl)methyl]-3,5-dimethylphenyl-  
carbamat

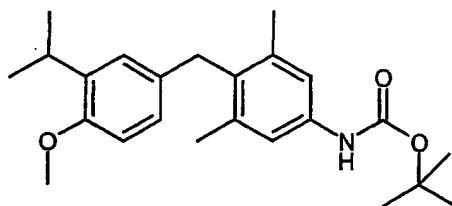


5

970 mg (3.23 mmol) tert-Butyl 4-brom-3,5-dimethylphenylcarbamate (Beispiel IV) werden in 3 ml Cyclohexan und 3 ml Ether gelöst, auf -78°C gekühlt und zu 2.53 ml 1.6 M Methyllithium in Ether bei -78°C getropft. Man rührt bei dieser Temperatur 10  
10 Minuten und tropft dann 3.8 ml 1.7 M tert-Butyllithium in Pentan zu. Man rührt 1 Stunde bei -78°C, gibt 518 mg (2.9 mmol) 3-Isopropyl-4-methoxybenzaldehyd, gelöst in 1 ml Ether/Cyclohexan (1/1) zu, rührt 30min bei -78°C und eine Stunde bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit Wasser und Ether, wäscht die organische Phase mit 10 %iger Zitronensäurelösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser,  
15 trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) ergibt 0.76 g (53 %) tert-Butyl 4-[hydroxy(4-methoxy-3-isopropylphenyl)methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.16, d, 3H; 1.20, d, 3H; 1.52, s, 9H; 2.05, d, 1H; 2.25, s, 6H; 3.28, hept, 1H; 3.81, s, 3H; 6.26, d, 1H; 6.40, s, 1H; 6.72, m, 1H; 6.90, dd, 1H; 7.06, s, 2H; 7.22, m, 1H.

20

**Beispiel VI****tert-Butyl 4-(4-methoxy-3-isopropylbenzyl)-3,5-dimethylphenylcarbamate**

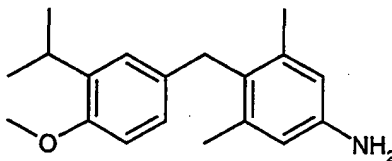
5

730 mg (1.66 mmol) tert-Butyl 4-[hydroxy(4-methoxy-3-isopropylphenyl)methyl]-3,5-dimethylphenyl-carbamate (Beispiel V) werden mit 700 mg Pd/C (10 %) 4 Stunden bei RT mit 1 bar Wasserstoff hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach chromatographischer Reinigung 578 mg (91%) tert-Butyl 4-(4-methoxy-3-isopropylbenzyl)-3,5-dimethylphenylcarbamate.

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18, d, 6H; 1.52, s, 9H; 2.21, s, 6H; 3.26, hept, 1H; 3.78, s, 3H; 3.92, s, 2H; 6.38, s, 1H; 6.63, m, 2H; 6.95, m, 1H; 7.08, s, 2H.

15

**Beispiel VII****4-(3-Isopropyl-4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylanilin**

20

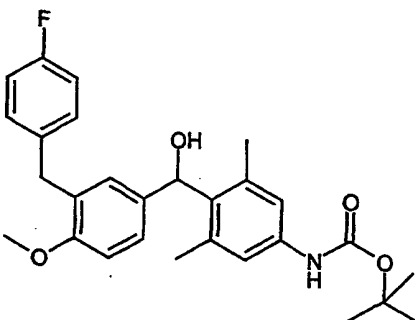
578 mg (1.36 mmol) tert-Butyl 4-(4-methoxy-3-isopropylbenzyl)-3,5-dimethylphenylcarbamate (Beispiel VI) werden in 10 ml 5 % Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei 0°C gelöst und 4 Stunden gerührt. Man neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

25

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.16, d, 6H; 2.16, s, 6H; 3.26, hept, 1H; 3.78, s, 3H; 3.89, s, 2H; 6.45, m, 1H; 6.68, m, 1H; 6.95, s, 1H.

### Beispiel VIII

5 tert-Butyl 4-[[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxyphenyl](hydroxy)methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate

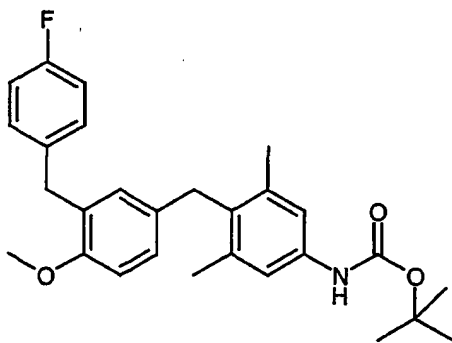


10 1.3 ml Methyllithium (2.1 mmol, 1.6 M in Diethylether) werden in 1 ml Diethylether vorgelegt und mit 600 mg (1.99 mmol) tert-Butyl 4-brom-3,5-dimethylphenylcarbamate (Beispiel IV) in 2 ml Diethylether/1 ml THF bei -78°C versetzt. Nach 20 min wurde 1.53 ml t-BuLi (2.6 mmol, 1.7 M in Pentan) zugetropft und 30 min bei -78° gerührt. 3-(4-Fluorbenzyl)-4-methoxybenzaldehyd wird, gelöst in 3 ml THF, zu-

15 getropft. Man rührt 1 h bei -78°C und gibt dann wäßrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zu. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat=6:1) ergibt 493 mg (46 %) tert-Butyl 4-[[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxyphenyl](hydroxy)methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate.

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52, s, 9H; 2.21, s, 6H; 3.78, s, 3H; 3.90, d, 2H; 6.20, d, breit, 1H; 6.38, s, breit, 1H; 6.77, d, 1H; 6.90, m, 4H; 7.05, s, 2H; 7.10, m, 3H.

**Beispiel IX***tert*-Butyl 4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate

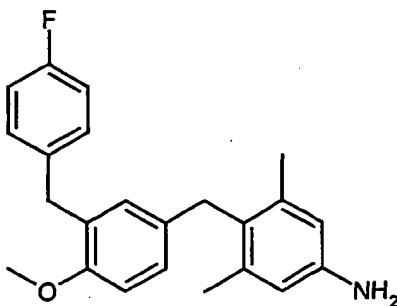
5

590 mg *tert*-Butyl 4-[[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxyphenyl](hydroxy)methyl]-3,5-dimethylphenyl-carbamate (Beispiel VIII), 24 mg Pd/Kohle (10 %) und ein Tropfen Essigsäure werden in 10 ml Methanol mit Wasserstoff bei Normaldruck 4 h hydriert. Die Suspension wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1.) ergibt 449 mg (77 %) *tert*-Butyl 4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate.

10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52, s, 9H; 2.19, s, 6H; 3.72, s, 3H; 3.85, d, 4H; 6.72, m, 3H; 6.92, m, 2H; 7.05, m, 4H.

15

**Beispiel X**4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylanilin

20

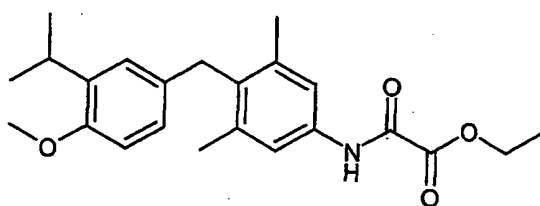
460 mg (1.02 mmol) *tert*-Butyl 4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate (Beispiel IX) werden über Nacht in 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (10 %ige Lösung) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, die organische Phase getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) ergibt 218 mg (55 %) 4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylanilin.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.22, s, 6H; 3.56, s, breit 2H; 3.74, s, 3H; 3.82, s, 2H; 3.85, s, 2H;

### Ausführungsbeispiele

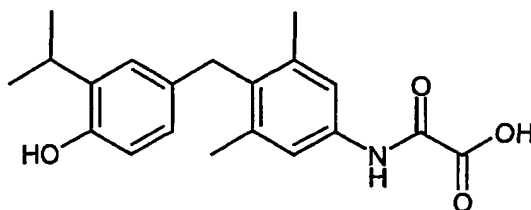
#### Beispiel 1

Ethyl 2-[4-(3-isopropyl-4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylanilin]-2-oxoacetat



246 mg (0.86 mmol) 4-(3-Isopropyl-4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylanilin (Beispiel VII) werden mit 97 mg (0.96 mmol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 160 mg (1.17 mmol) Oxalsäureesterchlorid versetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung ergibt 128 mg (38 %) Ethyl 2-[4-(3-isopropyl-4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylanilin]-2-oxoacetat.

R<sub>f</sub> = 0.63 (Toluol/Acetonitril = 9:1).

**Beispiel 2****2-[4-(4-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-3,5-dimethylanilin]-2-oxoessigsäure**

5

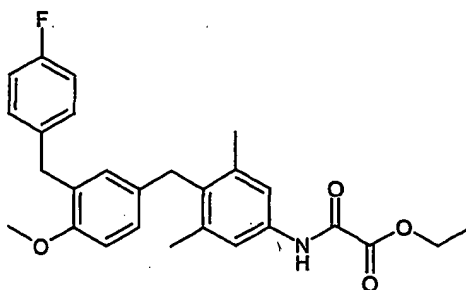
128 mg (0.33 mmol) Ethyl 2-[4-(3-isopropyl-4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylanilin]-2-oxoacetat (Beispiel 1) werden in 5 ml Dichlormethan unter Argon bei -78°C tropfenweise mit 167 mg (0.66 mmol) Bortribromid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Puffer pH 7, trennt die

10 Phasen, stellt die wäßrige Phase mit Puffer pH 4 sauer, extrahiert mit Dichlormethan und vereinigt die organischen Phasen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 112 mg (98 %) 2-[4-(4-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-3,5-dimethylanilin]-2-oxoessigsäure.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21, d, 6H; 2.26, s, 6H; 3.15, hept, 1H; 3.95, s, 2H; 4.52, s, breit, 1H; 6.57, m, 2H; 6.91, m, 1H; 7.32, s, 2H; 8.83, s, breit, 1H.

**Beispiel 3****Ethyl-( {4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl} amino)(oxo)-acetat**

20

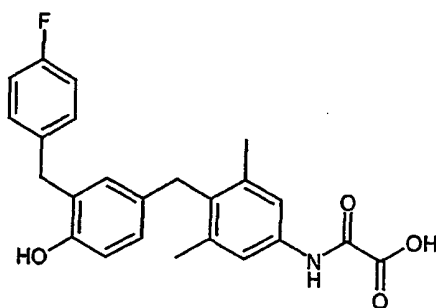


335 mg (0.96 mmol) 4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylanilin (Beispiel X) und 107 mg (1.06 mmol) Triethylamin werden in ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 177 mg (1.29 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid versetzt. Man läßt 4 h rühren. Man schüttelt mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung, trocknet die organische Phase und rotiert ein. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1) ergibt 231 mg Ethyl-({4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl}amino)(oxo)acetat.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1.21, t, 3H; 2.21, s, 6H; 3.42, quart, 2H; 3.74, s, 4H; 6.71, m, 2H; 6.92, m, 3H; 7.10, m 2H; 7.31, s, 2H; 8.73, s, 1H.

#### Beispiel 4

({4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-hydroxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl}amino)(oxo)essigsäure



102 mg (0.22 mmol) Ethyl-({4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl}amino)(oxo)-acetat (Beispiel 3) werden in 5 ml Dichlormethan unter Argon bei -78°C langsam mit 65 mg (0.25 mmol) BBr<sub>3</sub> versetzt. Es wird über Nacht gerührt, während die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht. Man kühlt wieder auf -78°C und gibt weitere mit 65 mg (0.25 mmol) BBr<sub>3</sub> zu. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Eiswasser, rührt 2 Stunden, extrahiert mit Dichlormethan und Ethylacetat, torcknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und der Feststoff abgesaugt. Man erhält 51 mg



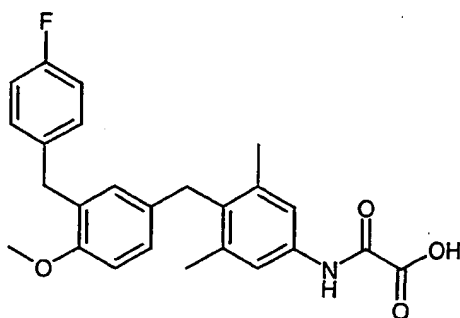
(48%) ({4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-hydroxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl} amino)(oxo)-essigsäure.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 2.12, s, 6H; 3.78, s, 4H; 6.61, m, 4H; 7.05, m, 2H;  
5 7.18, m, 2H; 7.49, s, 2H; 9.20, s, 1H; 9.91, s, 1H.

### Beispiel 5

(({4-[3-(4-Fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethylphenyl} amino)(oxo)essigsäure

10

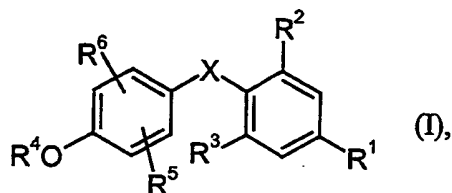


290 mg (0.64 mmol) Ethyl-(({4-[3-(4-fluorbenzyl)-4-methoxybenzyl]-3,5-dimethyl-  
phenyl}-amino)(oxo)-acetat (Beispiel 3) werden in 8 ml Dichlormethan unter Argon  
15 bei -78°C langsam mit 356 mg (1.41 mmol) BBr<sub>3</sub> versetzt. Man läßt die Mischung  
auf Raumtemperatur auftauen und rührt 2,5 h. Man gießt die Reaktionsmischung auf  
Puffer pH 7, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase nach  
Einstellen des pH-Wertes auf pH 7. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  
gesättigter NaCl-Lösung gewaschen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird  
20 mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.22, s, 6H; 3.75, s, 3H; 3.85, s, 2H; 3.92, s, 2H; 6.61,  
m, 3H; 6.91, m, 2H; 7.09, m, 2H; 7.30, s, 2H; 8.82, s, 1H.

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

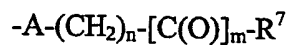


5

worin

X CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

10

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel

15

steht,

worin

A CH<sub>2</sub>, S, C(O) oder NR<sup>8</sup> bedeutet,

20

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

25

wobei für den Fall, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Halogen bedeuten, m für die Zahl 2 steht,

- 34 -

$R^7$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  oder  $-OR^{11}$  steht,

worin

5

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeuten,

10  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Vinyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $CH_2F$  stehen,

$R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

15  $R^5$  für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy steht,

$R^6$  für einen Rest der Formel

20  $-(D)_p-R^{12}$

steht,

worin

D für eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} R^{13} \\ | \\ -C-R^{14} \\ | \end{array}$  steht,

25

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen,

Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeuten,

worin

5

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

10

p für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

15

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, OR<sup>17</sup>, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht,

20

wobei

25

die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>20</sup>, -C(O)-O-R<sup>21</sup>, -C(O)-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> oder -NH-C(O)-O-R<sup>24</sup> substituiert sein können,

und

30

worin

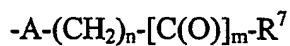
5  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Phenyl, einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O  
10 und/oder N substituiert sein können,

und deren Salze.

15 2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1,  
worin

X CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

20  $R^1$  für eine Gruppe der Formel



steht,

25 worin

A CH<sub>2</sub>, C(O) oder NR<sup>8</sup> bedeutet,

30 n für die Zahl 0, 1, oder 2 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

wobei für den Fall, dass  $R^2$  und  $R^3$  Halogen bedeuten oder A für  $CH_2$  steht, m für die Zahl 2 steht, und

5 für den Fall, dass A für NH und m für die Zahl 1 steht, n ungleich der Zahl 1 ist,

$R^7$  für einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  oder  $-OR^{11}$  steht,

10 worin

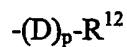
$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeuten,

15  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclopropyl, Vinyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $CH_2F$  stehen,

20  $R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Acyl bedeutet,

$R^5$  für Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy steht,

25  $R^6$  für einen Rest der Formel



steht,

30 worin

- 38 -

D für eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} \text{R}^{13} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}^{14} \\ | \end{array}$  steht,

worin

5  $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder  
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, bedeuten,

p für die Zahl 0 oder 1 steht,

10 und

15  $\text{R}^{12}$  für Wasserstoff,  $\text{OR}^{17}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen gesättigten, unge-  
sättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus  
mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus  
der Reihe S, O und/oder N steht,

wobei

20 die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen  
gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch  
Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano,  
Nitro, Amino, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>20</sup>, -C(O)-O-R<sup>21</sup>, -C(O)-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> oder  
25 -NH-C(O)-O-R<sup>24</sup> substituiert sein können,

und

worin

5  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits jeweils durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Phenyl, einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder

10 N substituiert sein können,

und deren Salze.

15 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1,  
in welcher

X CH<sub>2</sub>, CHF oder CF<sub>2</sub> bedeutet,

20  $R^1$  für eine Gruppe der Formel -NH-C(O)-C(O)-OR<sup>11</sup> steht, worin

$R^{11}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

25  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>F stehen,

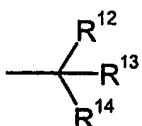
$R^4$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet,

30  $R^5$  Wasserstoff bedeutet,

und



$R^6$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht oder für einen Rest

der Formel  steht,

5

worin

$R^{12}$  für Phenyl, Pyrimidinyl, Pyridyl oder 3(2*H*)-Pyridazinonyl, die jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert sein können, oder für einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> steht,

10

worin

15

$R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, das durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, oder durch Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach durch Hydroxy, Halogen, Trifluor-methyl, Methoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl substituiert sind, substituiert sein kann,

20

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gemeinsam für eine Oxo-Gruppe stehen oder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, bedeuten,

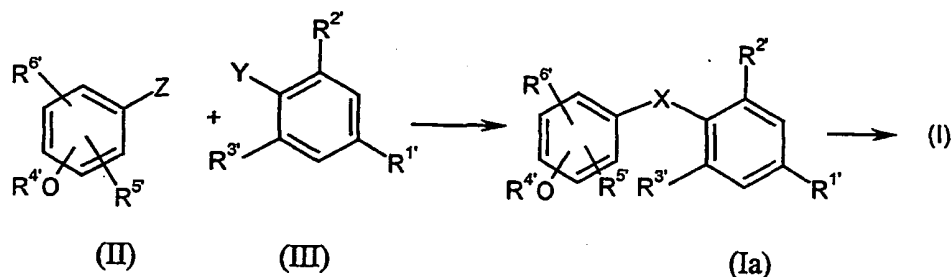
25

und deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie es Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Phenol-

30

Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



wobei die Substituenten  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  und  $R^{6'}$  die in Anspruch 1 für  $R^1$  bis  $R^6$  angegebenen Bedeutungen haben und

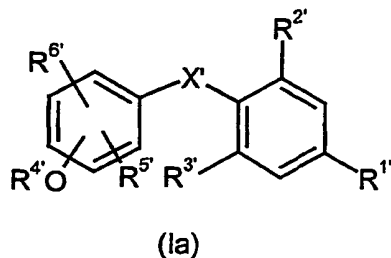
10 Z und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen,

$X'$  die für X in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat oder für



15 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (Ia), in denen  $X' = -\text{CH}(\text{OH})-$  bedeutet, oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

20 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



worin

$R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  und  $R^{6'}$  die in Anspruch 1 für  $R^1$  bis  $R^6$  angegebenen Bedeutungen haben,

5             $X'$      für -CH(OH)- steht

und deren Salze.

10           6.     Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

15           7.     Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

8.     Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

20           9.     Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.

25           10.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.

30           11.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 9 und 10 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/cr 01/05142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07C271/28 A61K31/325 A61P5/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26 January 1994 (1994-01-26) cited in the application page 12 -page 23; examples 1-23 page 26; claim 20	1-11
Y	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application page 18, column 32 -page 35, column 66	1-11
Y	WO 99 26966 A (APRILETTI JAMES W ;FLETTERICK ROBERT J (US); BAXTER JOHN D (US); K) 3 June 1999 (1999-06-03) cited in the application page 11, line 1 -page 14, line 19	1-11
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2001

Date of mailing of the international search report

29/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/EP 01/05142

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA) 23 December 1998 (1998-12-23) cited in the application claims 1,11</p> <p>-----</p>	1,6,8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

Interna Application No  
PCT/EP 01/05142

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0580550	A	26-01-1994	AT 159515 T	15-11-1997
			AU 4208193 A	27-01-1994
			CA 2100817 A1	22-01-1994
			DE 69314718 D1	27-11-1997
			DE 69314718 T2	26-02-1998
			DK 580550 T3	02-02-1998
			EP 0580550 A1	26-01-1994
			ES 2108855 T3	01-01-1998
			FI 933260 A	22-01-1994
			GR 3025517 T3	27-02-1998
			HU 64512 A2	28-01-1994
			JP 6172275 A	21-06-1994
			NO 932614 A	24-01-1994
			NZ 248181 A	27-11-1995
			US 5401772 A	28-03-1995
			US 5569674 A	29-10-1996
			US 5654468 A	05-08-1997
			ZA 9305196 A	07-07-1994
EP 0188351	A	23-07-1986	AT 61581 T	15-03-1991
			AU 577917 B2	06-10-1988
			AU 5221986 A	24-07-1986
			CA 1319148 A1	15-06-1993
			CN 86100894 A ,B	03-09-1986
			DE 3678000 D1	18-04-1991
			DK 18586 A ,B,	19-07-1986
			EP 0188351 A2	23-07-1986
			ES 551005 D0	01-11-1987
			ES 8800157 A1	01-01-1988
			FI 860229 A	19-07-1986
			GR 860122 A1	19-05-1986
			HU 40401 A2	28-12-1986
			IE 58867 B	17-11-1993
			IL 77605 A	09-02-1990
			JP 7103070 B	08-11-1995
			JP 61167643 A	29-07-1986
			KR 9311302 B1	29-11-1993
			NO 860159 A	21-07-1986
			NZ 214843 A	24-02-1989
			PH 22691 A	14-11-1988
			PT 81844 A ,B	01-02-1986
			US 4826876 A	02-05-1989
			US 4910305 A	20-03-1990
			US 5061798 A	29-10-1991
			US 4766121 A	23-08-1988
			ZA 8600319 A	27-08-1986
			ZW 886 A1	13-05-1987
WO 9926966	A	03-06-1999	US 6266622 B1	24-07-2001
			AU 1799999 A	15-06-1999
			CN 1290161 T	04-04-2001
			EP 1034184 A2	13-09-2000
			TR 200002257 T2	21-12-2000
			WO 9926966 A2	03-06-1999
WO 9857919	A	23-12-1998	US 5883294 A	16-03-1999
			AU 7823498 A	04-01-1999
			EP 0991618 A1	12-04-2000

**nation on patent family members**

PCT/L 01/05142

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internal s Aktenzeichen

PCT/er 01/05142

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C271/28 A61K31/325 A61P5/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26. Januar 1994 (1994-01-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 12 -Seite 23; Beispiele 1-23 Seite 26; Anspruch 20	1-11
Y	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 18, Spalte 32 -Seite 35, Spalte 66	1-11
Y	WO 99 26966 A (APRILETTI JAMES W ;FLETTERICK ROBERT J (US); BAXTER JOHN D (US); K) 3. Juni 1999 (1999-06-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 11, Zeile 1 -Seite 14, Zeile 19	1-11
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/10/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. es Aktenzeichen

PCT/Gr 01/05142

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	<p>W0 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA)  23. Dezember 1998 (1998-12-23)  in der Anmeldung erwähnt  Ansprüche 1,11</p> <p>-----</p>	1,6,8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

ur selben Patentfamilie gehören

Internat

s Aktenzeichen

PCT/Er 01/05142

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0580550	A	26-01-1994	AT 159515 T 15-11-1997
			AU 4208193 A 27-01-1994
			CA 2100817 A1 22-01-1994
			DE 69314718 D1 27-11-1997
			DE 69314718 T2 26-02-1998
			DK 580550 T3 02-02-1998
			EP 0580550 A1 26-01-1994
			ES 2108855 T3 01-01-1998
			FI 933260 A 22-01-1994
			GR 3025517 T3 27-02-1998
			HU 64512 A2 28-01-1994
			JP 6172275 A 21-06-1994
			NO 932614 A 24-01-1994
			NZ 248181 A 27-11-1995
			US 5401772 A 28-03-1995
			US 5569674 A 29-10-1996
			US 5654468 A 05-08-1997
			ZA 9305196 A 07-07-1994
EP 0188351	A	23-07-1986	AT 61581 T 15-03-1991
			AU 577917 B2 06-10-1988
			AU 5221986 A 24-07-1986
			CA 1319148 A1 15-06-1993
			CN 86100894 A ,B 03-09-1986
			DE 3678000 D1 18-04-1991
			DK 18586 A ,B, 19-07-1986
			EP 0188351 A2 23-07-1986
			ES 551005 D0 01-11-1987
			ES 8800157 A1 01-01-1988
			FI 860229 A 19-07-1986
			GR 860122 A1 19-05-1986
			HU 40401 A2 28-12-1986
			IE 58867 B 17-11-1993
			IL 77605 A 09-02-1990
			JP 7103070 B 08-11-1995
			JP 61167643 A 29-07-1986
			KR 9311302 B1 29-11-1993
			NO 860159 A 21-07-1986
			NZ 214843 A 24-02-1989
			PH 22691 A 14-11-1988
			PT 81844 A ,B 01-02-1986
			US 4826876 A 02-05-1989
			US 4910305 A 20-03-1990
			US 5061798 A 29-10-1991
			US 4766121 A 23-08-1988
			ZA 8600319 A 27-08-1986
			ZW 886 A1 13-05-1987
WO 9926966	A	03-06-1999	US 6266622 B1 24-07-2001
			AU 1799999 A 15-06-1999
			CN 1290161 T 04-04-2001
			EP 1034184 A2 13-09-2000
			TR 200002257 T2 21-12-2000
			WO 9926966 A2 03-06-1999
WO 9857919	A	23-12-1998	US 5883294 A 16-03-1999
			AU 7823498 A 04-01-1999
			EP 0991618 A1 12-04-2000

Angaben zu Veröffentlichungen: ☐ zur selben Patentfamilie gehören

PCT, LG 01/05142

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**